Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Untersuchungen über die thermale Inaktivierung der Serum-Laktatdehydrogenase und ihre Brauchbarkeit für die enzymologische Differentialdiagnose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Swantje Röhm
aus Essen

1964

7814

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Untersuchungen über die thermale Inaktivierung der Serum-Laktatdehydrogenase und ihre Brauchbarkeit für die enzymologische Differentialdiagnose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Swantje Röhm
aus Essen

1964

Dekan: Professor Dr. H. HARMS
1. Berichterstatter: Dozent Dr. D. KLAUS
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. HENI

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meiner Mutter in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0108

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG

II. METHODIK

1. Bestimmung der LDH
2. Bestimmung der thermalen Inaktivierung der LDH
3. Methodische Untersuchungen zur thermalen Inaktivierung

III. EIGENE ERGEBNISSE

IV. DISKUSSION

A. Zur Methodik
B. Diskussion der klinischen Ergebnisse

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURANGABE

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Die Biochemie hat gezeigt, daß ein Teil der Serumeiweißkörper enzymatische Aktivität besitzt. Im Serum lassen sich in konstanten Konzentrationen im Blut des gesunden Organismus eine ganze Reihe Enzyme nachweisen. Die Enzyme stammen wahrscheinlich aus den Körperzellen, aus denen sie wegen der physiologischen Undichte der Zellmembran in den extrazellulären Raum gelangen. Es wird versucht, die Messung von Enzymaktivitäten mehr und mehr zu diagnostischen Zwecken heranzuziehen. Dabei hat sich gezeigt, daß eine Reihe von Erkrankungen mit bestimmten Veränderungen der Serumkonzentration bestimmter Fermente einhergehen. Zu diesen diagnostisch wichtig gewordenen Fermenten zählen die GOT, GPT, LDH und die Aldolase. Erschwert wird die Enzymdiagnostik dadurch, daß die Serumfermente meist bei verschiedenen Organerkrankungen ansteigen. Dabei hilft auch ein Enzymmuster, das heißt die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Fermente nicht immer weiter. So kommt es zu einem Anstieg der LDH im Serum beim Herzinfarkt[13]. Ebenfalls beobachtet man eine Aktivitätszunahme der Serum-LDH bei der Hepatitis (SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.V. und WILDHIRT, E.[21]), bei unbehandelter Perniziosa und bei anderen Megaloblastenanämien, sowie auch bei Leukämien. Weiterhin findet man eine Erhöhung der Serum-LDH bei manchen malignen Prozessen.

Weshalb es bei diesen Krankheiten zu der Erhöhung der Aktivität der LDH über das physiologische Maß hinaus kommt, haben zahlreiche Autoren diskutiert:
HOFF[12] ist der Meinung, daß allgemein Enzymschwankungen im Serum im Rahmen der vegetativen Umschaltung völlig unspezifisch und in gleicher Weise wie die Temperatur- und Leukozytenerhöhung zu beurteilen sind. BAIER und MÜHLER[1] zeigten, daß bei der Luftencephalographie Temperatur und Leukozyten zwar die Werte der Auslösung der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF ergaben, dagegen fanden sich keine Änderungen der untersuchten Serumenzymaktivitäten. Die vegetative Gesamtumschaltung stellt also für die Erhöhung der Serumenzymaktivität keinen bestimmenden Faktor dar. Auch HAUSS und LEPPELMANN[8] deuten das Phänomen der Enzymschwankung als unspezifische Reaktion des Organismus bei verschiedenen Krankheitsbildern. Charakteristisch für diese Reaktion sei, daß nicht nur ein Ferment, sondern viele sich der Gesetzmäßigkeit einordnen, und daß diese

Änderung nicht nur bei einem Krankheitsbild, sondern bei einer Reihe von Erkrankungen deren gemeinsames Kennzeichen die Akuität ist, auftreten würde. Der Organismus reagiere auf Reize verschiedenster Art mit denselben unspezifischen Symptomen des akuten Syndroms, offenbar unter anderem auch mit Schwankungen des Enzymspiegels. Andere Autoren ziehen folgende Möglichkeiten als Gründe für Enzymschwankungen in Betracht:

1. Die Fermente fließen aus nekrotischen Zellen ab. Dies ist im Fall des Herzinfarktes leicht vorstellbar und von WROBLEWSKI und LA DUE[28] bewiesen worden. Auch bei Leberzellschäden haben amerikanische und italienische Arbeitsgruppen[5] gezeigt, daß etwa proportional des Ausmaßes der Schädigung die Transaminasen ansteigen. Die normalen Serumfermente stammen aus untergegangenen Erythrozyten. Auch die Leukozyten enthalten viele Fermente. So könnte eine Veränderung des Leukozytengehaltes im Blut die Fermentaktivität des Serums variieren, das gleiche gilt für den Erythrozytenzerfall bei hämolytischen Anämien.

2. Aber auch Permeabilitätsänderungen ohne morphologische Zellschäden führen zu einem Enzymverlust der Zellen, wie BRUNS und NEUHAUS[3] durch Vergiftung von Mäusen mit Tetrachlorkohlenstoff zeigen konnten.

3. Eventuell spielen Aktivatoren und Inhibitoren der Fermente für die Serumkonzentrationsänderung der Fermente eine zusätzliche Rolle.

4. Eventuell kommt es über die Änderung der Fermentproduktion in den Zellen zu Schwankungen des Enzymspiegels im Blut. Zum Beispiel nehmen HAUSS und LEPPELMANN[7] zwar die Erhöhung der LDH bei einem Leberschaden durch vermehrten Abstrom aus der Leber an, jedoch muß auch gleichzeitig eine erhöhte Fermentproduktion in der Leber vermutet werden, die nicht nur den vermehrten Abstrom ausgleicht, sondern überkompensiert, sodaß auch in der Leber ein Anstieg resultiert.

5. Für die Höhe der Enzymkonzentration im Serum und die Schnelligkeit der Inaktivierung im Serum dürfte auch ein von Enzym zu Enzym unterschiedlicher Abbau und/oder eine Ausscheidung durch die Niere sein.

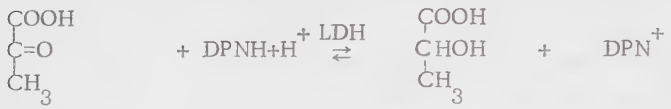
Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß mehrere der oben genannten Gründe intervenieren oder bei verschiedenen Krankheiten einer der Mechanismen im Vordergrund steht. Das Enzymspektrum, das ist die Bestimmung einer Reihe von Fermenten, erlaubt eine gewisse Organdiagnose: Bei Leberschäden sind die GPT und GOT erhöht, beim Herzinfarkt nur die GOT. Eine weitere diagnostische Möglichkeit der Organdiagnostik stellen die Bestimmungen der Isoenzyme dar. WIELAND und JECKEL[19] wiesen nach, daß die meisten Organe der Säugetiere nicht nur eine, sondern sogar mehrere organspezifische LDH-Fraktionen ent-

halten. Diese lassen sich elektrophoretisch scharf trennen. Daraufhin versuchte HESS[9] bei verschiedenen Erkrankungen die Erhöhung der LDH im Serum genauer zu analysieren. Es zeigte sich, daß die Serum-LDH nicht immer homogen ist, was sich aus den verschiedenen ph-Optima, Michaeliskonstanten, dem elektrophoretischen Verhalten, sowie dem Verhalten gegenüber Hemmstoffen und der Absorption an DEAE-Zellulose ergab. Tatsächlich zeigte die LDH des Serums beim Herzinfarkt die gleichen strukturellen Eigenschaften wie die LDH des menschlichen Herzmuskels. Ein Serum-LDHanstieg weist somit nicht mehr nur auf eine Zellschädigung im weitesten Sinne hin, sondern kann, wenn man diese Daten mißt, auf ein bestimmtes Organ bezogen werden. Dies gilt nicht nur für die LDH, sondern wahrscheinlich für viele Fermente (LAP, Phosphatase). Zur Trennung dieser organspezifischen Fermente wird meist die Elektrophorese in Stärkegel oder die Hochspannungs-Elektrophorese benutzt, die aber für die Routinediagnostik zu aufwendig ist. Bei der elektrophoretischen Auftrennung der Serum-LDH fanden sich 5 Serumfraktionen (WROBLEWSKI), die als LDH_{1-5} bezeichnet werden. LDH_1 wandert am langsamsten anodisch in der γ_1-, LDH_2 in der β -, LDH_{3+4} in der α_2- und LDH_5 in der α_1 Fraktion. WROBLEWSKI und GREGORY[32] zeigten als erste 1961 in Amerika, daß die verschiedenen Organ-LDHs auch Unterschiede in der thermalen Inaktivierung aufweisen, und zwar ist die LDH_1 aus der Leber sehr thermolabil, während die LDH_5 aus dem Herzmuskel ausgesprochen thermostabil ist. Die Fraktionen LDH_{2-4} zeigen intermediäre Hitzestabilität. 1962 konnten WÜST, SCHÖN und BERG[33] in Deutschland ebenfalls durch thermale Inaktivierung die LDH der Leber und die LDH des Herzmuskels relativ klar trennen.

II. METHODIK

1. BESTIMMUNG DER LDH

Die Bestimmung erfolgte nach der otpischen Methode von KUBOWITZ und OTT.
In der folgenden wasserstoffübertragenden Reaktion wirkt die LDH als Katalysator.



Die BTS wird durch den Wasserstoff des DPNH + H^+ zu Milchsäure reduziert, das gleichzeitig zu DPN^+ oxydiert wird. Diese ferment-chemische Reaktion kann man mit Hilfe des optischen Tests nach WARBURG direkt auf dem Photometer verfolgen, da die Reduktion des DPNH + H^+ mit einer Abnahme der Lichtabsorption bei 340 bzw. 366 mμ einhergeht. So ist die Änderung der Lichtabsorption pro Zeiteinheit der Aktivität der katalysierenden LDH proportional.

Reagenzien

Reduziertes Diphosphorpyridinnukleotid DPNH: $1,2 \cdot 10^{-2}$ m.
Trapp-Puffer (Triaethanolamin-Hydrochlorid): ph 7,5·0,2 m+
EDTA (Aethylen-diamin-tetraessigsäure) 10^{-5} m als Zusatz
Brenztraubensäure BTS: $3 \cdot 10^{-2}$ m.

Ausführung der Serum-LDH Bestimmung nach WROBLEWSKI bei Zimmertemperatur.

In den Ansatz werden pipettiert:

0,10 ml Serum
0,05 ml DPNH
2,85 ml Trappuffer

Dieses Gemisch wird bei 20° C 15 Min. stehen gelassen, anschließend in eine Küvette von 10 mm Schichtdicke gegeben und die Reaktion durch Zusatz von 0,1 ml BTS gestartet. Nach 1 - 2 Min. werden die Extinktionen auf dem Photometer nach EPPENDORF bei einer Wellenlänge von 366 mμ abgelesen und zwar über 6 Min. alle 30 sek. Die Ergebnisse werden in Bücher-Einheiten pro ml. Serum angegeben. (1 BE/ml Serum = Δ E/Min. x 500)

2. BESTIMMUNG DER THERMALEN INAKTIVIERUNG DER LDH mit Serum, das in getrennten Ansätzen einmal bei Zimmertemperatur und zum anderen bei 60° C vorinkubiert wurde.

In den Ansatz werden pipettiert: 0,10 ml Serum
2,85 ml Trappuffer

Dieses Gemisch stellt man 20 Min. in ein konstantes Wasserbad von 60° C. Nach Abkühlung auf 20° C gibt man 0,05 ml DPNH dazu. Nach weiteren 15 Min. wird der Testansatz in eine 10 mm Küvette, gefüllt mit 0,1 ml BTS, gegeben und wie unter 1. fortgefahren. Die thermale Inaktivierung wird in % ausgedrückt, in dem die LDH-Aktivität nach Vorinkubation bei 60° C in Prozent der normalen Serum-LDH-Aktivität angegeben wird. Allgemein wurde darauf geachtet, daß die Seren haemolysefrei, die Reagenzgläser und die Pipetten gut gereinigt waren, die Pufferlösung ihren pH von 7,5 wahrte und die Seren höchstens 2 Tage, meist aber nur 1 Tag standen und zwar im Eisschrank bei + 4° C.

3. METHODISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR THERMALEN INAKTIVIERUNG

Um die günstigste Temperatur und Inkubationszeit zu ermitteln, bei denen die Differenz des Aktivitätsverlustes der verschiedenen LDHs am deutlichsten ist, wurden folgende Versuche ausgeführt:

Tabelle 1

Thermale Inaktivierung von LDH aus dem Skelettmuskel, den Erythrozyten und dem Herzmuskel

	LDH-Aktivität in % des Wertes bei 20° C			
LDH	20° C	60° C	70° C	80° C
Skelettmuskel	100%	3,7%	0%	0%
LDH Erythrozyten	100%	77 %	0%	0%
LDH Herzmuskel	100%	81 %	29%	0%

Drei verschiedene Laktatdehydrogenasen (aus dem Skelettmuskel von Ratten, aus den Erythrozyten von menschlichem Normalblut und aus dem Herzmuskel von Sektionsmaterial) wurden bei Zimmertemperatur und nach Inkubation bei 60°, 70° und 80° C untersucht. Da die Skelettmuskel - und Erythrozyten-LDH bei den höheren Temperaturen keine Aktivität mehr aufwiesen, wurde die Untersuchung nochmals bei Zimmertemperatur, 56° und 60° C durchgeführt und die Zeiten variiert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

Thermale Inaktivierung der LDH aus dem Skelettmuskel, Erythrozyten und dem Herzmuskel während verschiedener Zeiten

	LDH-Aktivität in % des Wertes bei 20° C		
	20° C	56° C	60° C
LDH		10 Min. 20 Min.	10 Min. 20 Min.
Skelettmuskel	100%	4,8% + 2,4%	0% + 0%
LDH Erythrozyten	100%	100 % + 85 %	71% + 62%
LDH Herzmuskel	100%	100 % + 77 %	90% + 80%

Die deutlichsten Unterschiede der Fermentaktivität ergaben sich nach Vorinkubation bei 60° C während einer Zeit von 20 Min. Die Skelettmuskel-LDH wurde völlig zerstört. Sie wurde als Ersatz für reine Leber-LDH untersucht. Nach HESS WALTER[11] sollen diese beiden Laktatdehydrogenasen in ihrem Verhalten sehr ähnlich sein.

Die Aktivität der Erythrozyten-LDH war zu 62 %, die des Herzmuskels zu 80 % erhalten.

Bei den Versuchen mit pathologischen Seren der Tabelle 3 zeigen die Seren von Patienten mit akuter Hepatitis nach Inkubation bei 60° C während einer Zeit von 20 Min. einen Aktivitätsabfall auf 21 bzw. 32 %, mit akutem Herzinfarkt auf 80 bzw. 78 % und im Normalserum auf 62 %.

Tabelle 3

Thermale Inaktivierung der Serum-LDH bei Gesunden, bei Hepatitis und beim Herzinfarkt

	LDH-Aktivität in % des Wertes bei 20° C		
	20° C	56° C	60° C
		10 Min. 20 Min.	10 Min. 20 Min.
Hepatitis	100 %	64 % + 64 %	25 % + 21 %
	100 %	76 % + 58 %	36 % + 32 %
Normalserum	100 %	100 % + 77 %	71 % + 62 %
Herzinfarkt	100 %	100 % + 77 %	89 % + 80 %
	100 %	94 % + 86 %	84 % + 78 %

Die Schwankungsbreite bei der Bestimmung der LDH und der thermalen Inaktivierung geht aus Tabelle 4 hervor; sie betrug ± 7,2%.

Tabelle 4

Feststellung der Schwankungsbreite bei 5 gleichen Ansätzen

	LDH-Aktivität in BE/ml					Mittelwert und Streuung
1.	12,0	11,2	11,0	10,6	11,2	11,2 ± 0,45
2.	6,8	6,2	6,2	6,0	6,6	6,3 ± 0,33
3.	12,8	8,8	10,8	10,4	9,8	11,0 ± 1,53
4.	10,2	10,2	9,4	8,6	10,2	9,7 ± 1,5
5.	13,0	13,0	10,2	11,4	12,0	12,0 ± 0,38
6.	15,8	16,2	15,6	15,0	15,4	15,3 ± 0,37
7.	8,6	8,4	7,2	7,4	4,0	7,0 ± 1,8
8.	29,0	28,0	31,0	30,0	31,0	30,0 ± 1,3

III. EIGENE ERGEBNISSE

1. Bei 31 Normalen sowie Herz- und Lebergesunden fanden wir als Mittelwert nach thermaler Inaktivierung einen Abfall der LDH-Aktivität im Serum auf 62% ± 7% des Ausgangswertes (Tabelle 5).

Tabelle 5

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum von Normalen sowie Herz- und Lebergesunden

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	GOT BE/ml
1	Gesunder	4,1	2,7	65	-
2	Gesunder	3,8	2,9	74	-
3	Gesunder	5,9	4,9	66	-
4	Gesunder	4,9	3,2	65	-
5	Gesunder	6,4	4,4	68	-
6	Gesunder	3,6	2,2	61	-
7	Gesunder	3,7	2,5	67	0,4
8	Gesunder	6,9	4,1	58	-
9	Gesunder	5,7	3,6	63	-
10	Gesunder	3,8	2,6	68	-
11	Gesunder	11,8	8,6	73	-
12	Veget. Dystonie	4,2	3,2	76	0,1
13	Veget. Dystonie	3,0	1,8	60	-
14	Thrombopenische Purpura	5,8	4,2	59	0,5
15	Colitis mucosa	3,9	2,6	59	0,2
16	Thrombophlebitis	5,1	3,6	72	1,0
17	Amaurose	9,5	6,8	71	1,0
18	Hernia inguinalis	6,5	5,0	76	-
19	Hernia inguinalis	5,0	3,6	56	-
20	ess. Hypertonie	3,7	2,2	58	0,2
21	Gastritis	4,5	3,3	72	-

Nr.	Diagnose	LDH 20 C BE/ml	LDH 60 C BE/ml	Abfall %	GOT BE/ml
22	Depression	4,5	3,0	66	-
23	Cystopyelitis	11,0	7,1	64	-
24	Cystitis	5,2	3,2	61	0,5
25	Skoliose	3,4	2,5	73	-
26	Paratyphus-Aussch.	4,9	3,3	65	-
27	Gravidität	2,7	1,6	60	-
28	Hyperemesis grav.	4,0	2,8	70	0,6
29	Postcholecystektomie-Syndrom	6,4	4,0	66	-
30	Adipositas	6,0	4,0	66	0,8
31	Adipositas	6,5	3,9	60	-

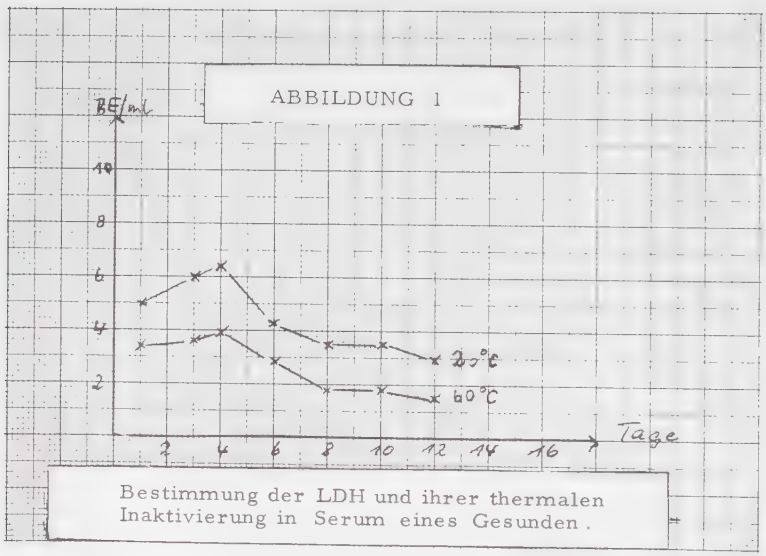
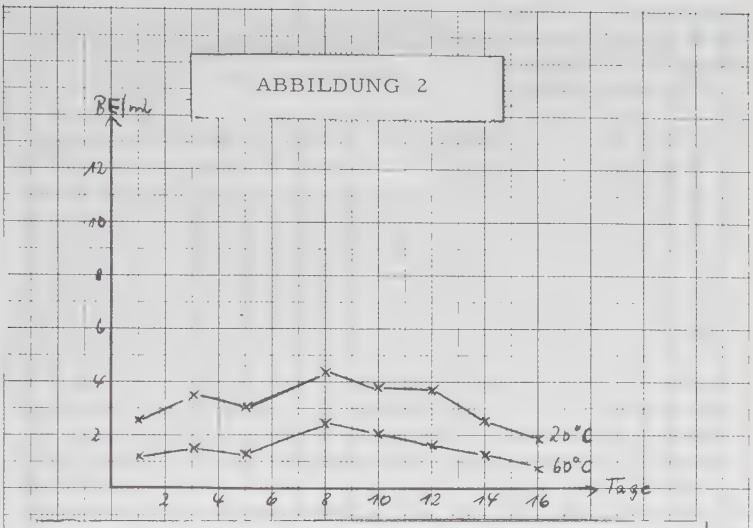


ABBILDUNG 1 zeigt die Serum-LDHwerte einer gesunden Person an 12 aufeinanderfolgenden Tagen. Die LDH-Werte blieben relativ konstant, abgesehen von kleinen Schwankungen, die innerhalb der Fehlerbreite liegen.



Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung bei Aufbewahrung des Serums bei + 4° C.

ABBILDUNG 2 zeigt, daß die Serum-LDH bei Aufbewahrung bei + 4° C in den ersten acht Tagen eine nahezu gleichbleibende Aktivität aufweist. Ab dem achten Tag fällt diese kontinuierlich ab und zwar bei 20° und 60° C in dem gleichen Verhältnis.

2. Bei 22 Patienten, die an Herzinfarkt erkrankt waren, wurde in verschiedenen zeitlichen Abständen zu dem akuten Ereignis die Serum-LDH und deren thermale Inaktivierung bestimmt. Bei den ersten 9 Fällen fand sich nach thermaler Inaktivierung (siehe Tabelle 6) ein Abfall der LDH-Aktivität im Serum auf einen Mittelwert von 86 ± 8,3%. Die Falle 10-21 (ab dem 10. Tag nach dem Herzinfarkt) zeigen trotz erreichen nahezu normaler Serum-LDH-Aktivität auch eine Thermostabilität von 83 ± 8,5%. Die SGOT ist bis zum 5. Tag erhöht, die SLDH bis zum 9 - 10. Tag stark vermehrt. Ab dem 7. Tag ist die SGOT einheitlich normal. Bei Fall 12 wurde in der Klinik der Verdacht auf einen Re-Infarkt erhoben. Die hohen SLDH-Werte stimmen damit überein (Tabelle 6 folgt Seite 12).

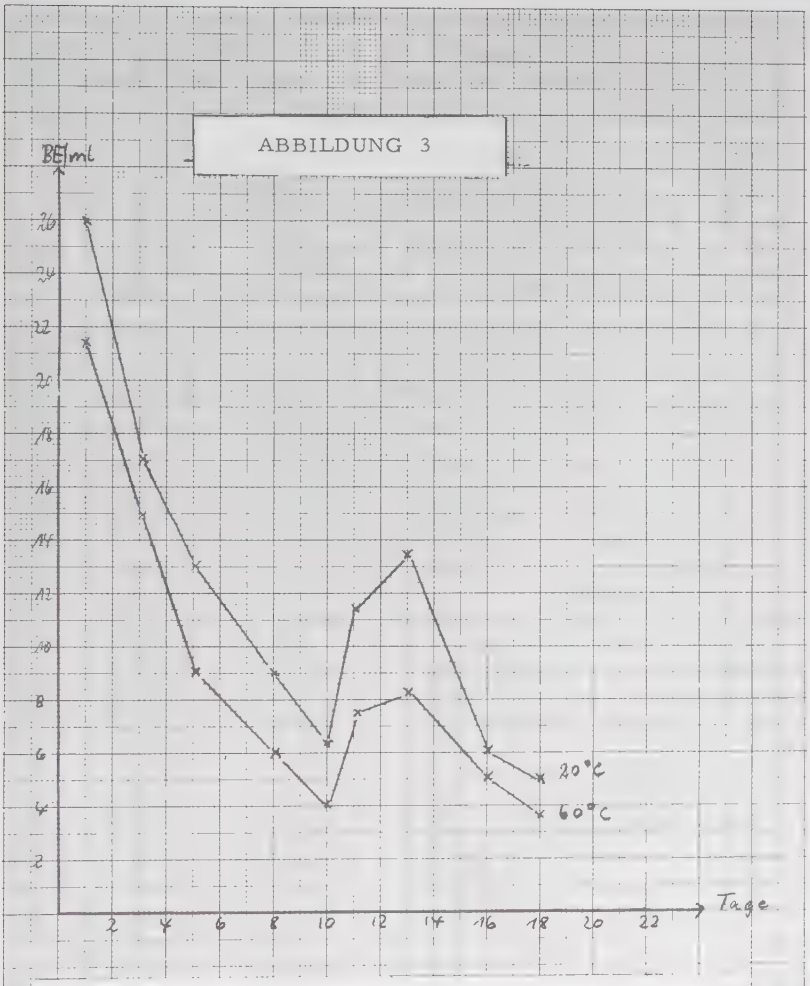
Tabelle 6

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum von Herzinfarktpatienten

Nr.	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Zeitpunkt
1	25,0	21,5	86	0,2	1. Tag
2	22,5	19,0	84	4,5	1. Tag
3	20,0	17,8	87	1,7	1. Tag
4	31,7	25,0	80	20,0	2. Tag
5	24,0	23,0	97	1,0	2. Tag
6	26,0	24,5	94	4,0	2. Tag
7	13,4	10,2	73	4,0	5. Tag
8	6,6	5,0	75	0,4	7. Tag
9	2,8	2,3	82	0,5	10. Tag
10	4,5	3,5	77	0,1	13. Tag
11	4,0	3,2	80	1,0	14. Tag
12	21,0	17,0	80	1,0	15. Tag
13	6,7	5,2	76	0,8	15. Tag
14	3,7	3,6	97	1,5	16. Tag
15	5,0	4,0	80	0,6	16. Tag
16	6,6	6,0	90	2,0	18. Tag
17	7,0	6,5	93	0,5	20. Tag
18	5,5	3,0	70	1,0	20. Tag
19	4,1	3,6	88	0,5	21. Tag
20	4,2	4,0	95	-	23. Tag
21	5,0	4,1	82	1,6	30. Tag
22	8,6	6,4	73	-	1,5 Monate

ABBILDUNG 3 stammt von einem 70-jährigen Patienten, der mit den typischen Symptomen eines Herzinfarktes eingeliefert wurde. Die Serum-LDH ist anfänglich sehr hoch und nach Vorinkubation ist die Aktivität in typischer Weise zu 86% erhalten. Unter Bettruhe und der üblichen Therapie fällt die Serum-LDH kontinuierlich ab. Zwischen dem 11. und 18. Tag klagte der Patient mehrmals über Druckgefühl über der linken oberen Brustwand. Dies spiegelt sich in einem leichten Ansteigen der Serum-LDH wieder. Der Temperaturtest fällt auch nach erreichen der Norm noch typisch für die Herzmuskel-LDH aus.

ABBILDUNG 3



Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum während des Verlaufes eines Herzinfarktes.

3. Bei Patienten mit Herzfehlern und auch bei Coronarinsuffizienzen (aber ohne Infarkt) treten nach WROBLEWSKI[29] erhöhte Serum-LDH-Werte auf (siehe Tabelle 7). Die Serum-LDH der Fälle 9 - 13 hat eine hohe Thermostabilität, die für ihre Herkunft aus dem Herzen spricht. Bei Patienten mit Coronarsklerose (Fälle 3 - 6) tritt keine Erhöhung des LDH-Spiegels auf. Ihre Temperaturempfindlichkeit ist die der LDH im Normalserum.

Tabelle 7

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum von Patienten mit verschiedenen anderen Herzerkrankungen

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	GOT BE/ml
1	Mitralinsuffizienz	13,0	8,5	69	1,5
2	Herzinsuffizienz	13,9	9,2	67	0,5
3	Coronarsklerose	6,0	3,3	54	0,4
4	Coronarsklerose	5,5	3,4	63	1,1
5	Coronarsklerose	7,0	3,3	47	1,0
6	Coronarsklerose	5,4	3,4	62	2,0
7	Hypertonie	7,9	5,2	65	0,5
8	Hypertonie	7,0	4,0	56	0,4
9	Herzinsuffizienz	3,4	2,8	79	1,0
10	Herzinsuffizienz	16,7	14,3	82	0,2
11	Herzinsuffizienz	2,3	1,8	80	0,6
12	Herzinsuffizienz	6,0	4,5	75	1,2
13	Herzinsuffizienz	3,6	2,8	77	0,3
14	Vorhofflimmern	5,8	3,1	55	0,4
15	Cor pulmonale	5,0	2,7	54	0,2

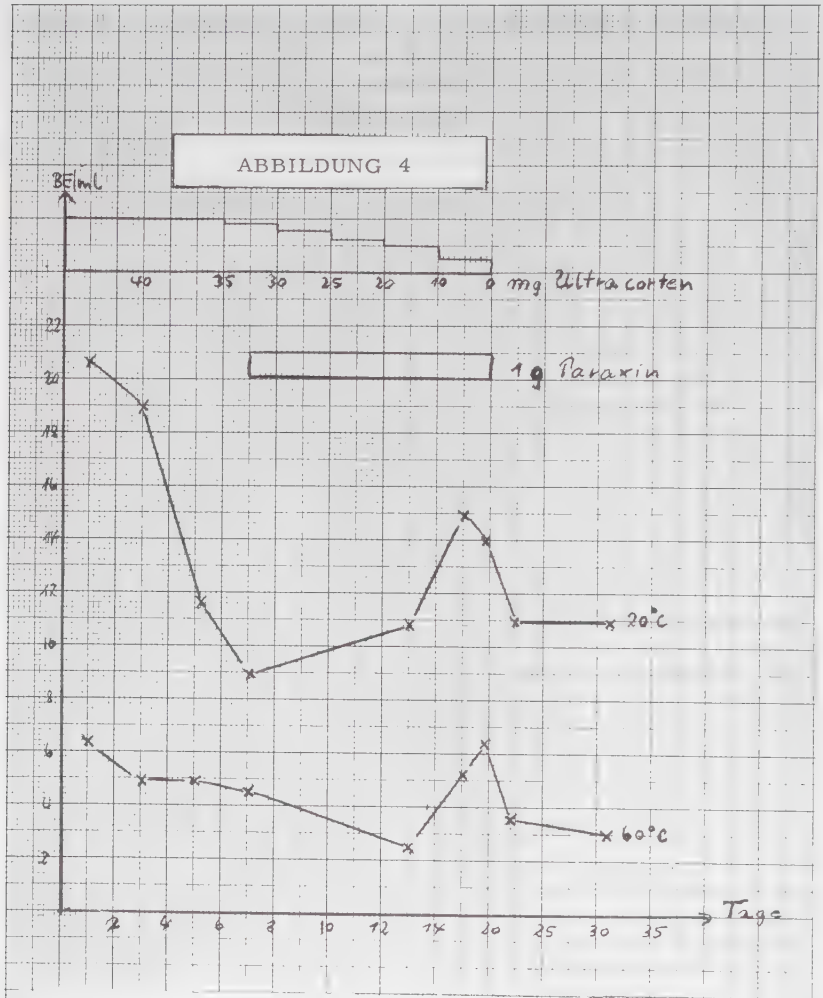
4. Es wurden 22 Seren von Hepatitis epidemica untersucht (siehe Tabelle 8). Bis zur 4. Woche ergibt sich nach thermaler Inaktivierung ein Abfall der Aktivität der Serum-LDH auf 34 ± 9,1%. Ab der 6. Woche zeigt die Serum-LDH nahezu die Temperaturempfindlichkeit der LDH im Normalserum mit einem Mittelwert von 56,7 ± 10,2%. Beim Ausbruch der Erkrankung wurden sehr hohe SGOT und SLDH-Werte gefunden. Ab der 4. - 5. Woche gleicht sich der Enzymspiegel der Norm an. Andere Leberfunktionsteste bleiben

meist länger als die Fermentkonzentrationen pathologisch verändert. Vor allem das Bilirubin und der Bromsulphalein-Belastungstest sind oft noch erhöht.

Tabelle 8

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum von Patienten mit Hepatitis epidemica

Nr.	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Bilirubin mg%	Zeitpunkt
1	20,6	6,7	32	20,0	10,0	1. Tag
2	16,9	4,5	27	-	18,0	2. Tag
3	10,4	4,2	40	28,0	5,2	3. Tag
4	11,0	3,1	28	24,0	16,5	5. Tag
5	10,4	3,0	28	-	7,9	1. Woche
6	7,0	3,0	43	3,0	5,2	1. Woche
7	17,8	5,0	28	-	3,4	2. Woche
8	13,0	3,5	27	16,4	3,6	2. Woche
9	9,2	5,0	55	1,7	-	2. Woche
10	6,2	2,0	32	10,2	3,8	2. Woche
11	9,0	3,9	43	-	14,4	2. Woche
12	7,1	2,6	36	-	2,1	2. Woche
13	5,2	2,4	46	-	1,2	4. Woche
14	4,6	1,5	32	-	1,7	6. Woche
15	7,1	3,3	46	-	5,8	6. Woche
16	5,5	3,3	60	5,0	1,7	6. Woche
17	6,8	4,6	67	2,2	-	6. Woche
18	5,2	3,7	71	2,0	-	6. Woche
19	6,6	3,4	52	-	-	7. Woche
20	5,5	3,0	54	11,6	21,6	10. Woche
21	5,7	3,6	63	-	-	Entlassung
22	3,5	2,2	62	1,0	-	2 Jahre



Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum während des Verlaufes einer Hepatitis epidemica.

ABBILDUNG 4 zeigt den Verlauf einer Hepatitis epidemica in Bezug auf die Serum-LDH. Der Patient wies bei der Aufnahme alle Zeichen einer akuten Hepatitis epidemica auf. Das Bilirubin war auf 10 mg%, die gamma-Globuline auf relativ 26 % erhöht. Unter der Therapie sanken die LDH und das Bilirubin. Am 15. Tag wurde Ultracorten und Paraxin abgesetzt. In dieser Zeit kommt es zu einem nochmaligen Anstieg der Serum-LDH, eventuell bedingt durch das Wiederaufflackern des Entzündungsprozesses. Am 30. Tag ist die Serum-LDH noch erhöht. Die Entlassung erfolgte am 55. Tag nach Abklingen aller klinischen Symptome.

5. Bei 10 Patienten mit Hepatitis chronica (siehe Tabelle 9) ergibt sich nach thermaler Inaktivierung ein Abfall der Serum-LDH auf 50 % ±4,3. Sie zeigen durchweg normale Serum-LDH-Werte, ausgenommen das Serum der Patienten 1 und 2. Die Fälle 11 - 24 zeigen völlig verschiedenes Verhalten, selbst zum Beispiel beim Verschluß-Ikterus innerhalb der gleichen Krankheitsgruppe.

Tabelle 9

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung
im Serum von Patienten mit Hepatitis chronica und anderen Lebererkrankungen

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Bilirubin mg%
1	Hepat.chronica	14,2	3,7	25	0,4	2,0
2	Hepat.chronica	13,2	7,0	53	1,8	8,6
3	Hepat.chronica	4,7	2,6	54	1,0	1,0
4	Hepat.chronica	5,3	2,8	52	2,0	-
5	Hepat.chronica	4,5	2,2	49	1,0	2,1
6	Hepat.chronica	4,2	2,4	57	-	1,4
7	Hepat.chronica	3,5	2,0	57	1,0	1,2
8	Hepat.chronica	3,0	1,5	50	7,0	4,0
9	Hepat.chronica	2,9	1,8	45	1,0	0,5
10	Hepat.chronica	2,6	1,9	54	2,0	2,2
11	Tox.Hepatose	5,0	2,8	56	1,0	1,33
12	Cholelithias.	13,5	3,6	26	6,0	1.5
13	Cholelithias.	5,7	2,4	42	0,4	9,7

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Bilirubin mg%
14	Cholangitis	6,0	4,4	73	5,0	3,1
15	Verschlußikterus	8,0	3,7	46	-	11,4
16	Verschlußikterus	4,6	2,0	42	8,0	1,3
17	Verschlußikterus	18,4	3,2	18	-	5,45
18	Verschlußikterus	18,8	5,0	26	1,1	4,0
19	Stauungsleber	10,0	3,5	35	1,0	-
20	Stauungsleber	5,0	2,7	54	0,2	0,9
21	Stauungsleber	6,0	3,1	51	1,0	-
22	Stauungsleber	7,0	3,5	50	0,4	-
23	Stauungsleber	6,2	3,0	49	2,0	-

6. Es wurden 13 Seren von Patienten mit Lebercirrhose untersucht (siehe Tabelle 10). Die ersten 7 Fälle zeigen beinahe Werte wie die Normalseren, die folgenden 5 haben eine Temperaturreaktion wie die Serum-LDH bei der chronischen Hepatitis. Der Patient Nr. 13 hatte eine dekompensierte Lebercirrhose.

Tabelle 10

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum von Patienten mit Lebercirrhose

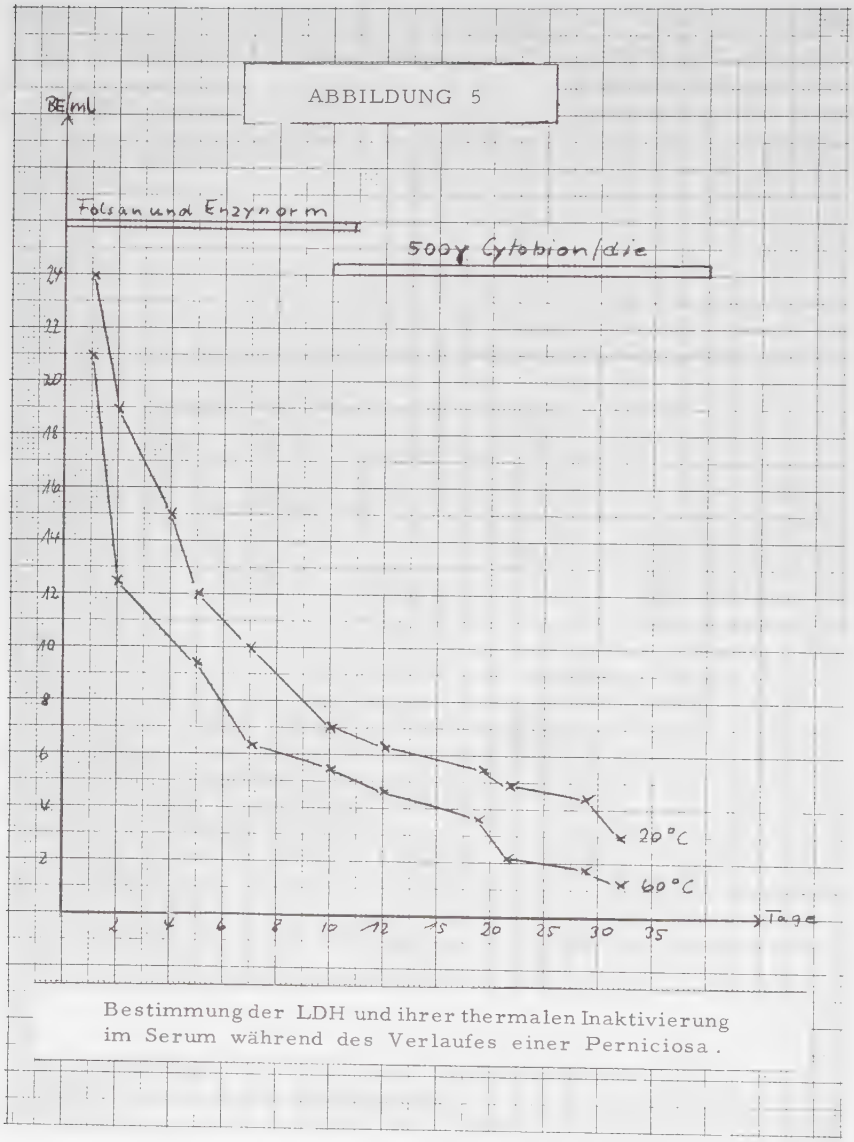
Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Bilirubin mg%
1	Lebercirrhose	3,4	2,3	69	7,2	9,8
2	Lebercirrhose	6,0	3,5	58	14,0	-
3	Lebercirrhose	7,0	4,5	65	-	7,1
4	Lebercirrhose	5,5	4,0	72	0,9	0,9
5	Lebercirrhose	5,0	3,6	72	0,5	4,1
6	Lebercirrhose	10,2	5,6	55	2,0	1,5
7	Lebercirrhose	3,4	1,9	55	0,4	-
8	Lebercirrhose	7,0	3,5	50	2,0	1,7
9	Lebercirrhose	8,1	3,9	48	1,0	-
10	Lebercirrhose	4,6	3,2	50	2,0	4,5
11	Lebercirrhose	6,6	2,7	40	3,0	3,4
12	Lebercirrhose	6,2	3,0	49	1,0	0,6
13	Lebercirrhose	8,5	3,7	38	-	5,4

7. Leider ist es nicht gelungen mehrere frische Lungenembolien und Lungeninfarkte zu untersuchen (siehe Tabelle 11). Nr. 1 ist eine frische Lungenembolie mit hohen Serum-LDH- und GOT-Werten. Der Aktivitätsverlust der LDH beträgt nach thermaler Inaktivierung 65%. Die folgenden Fälle haben kaum erhöhte Serum-LDH-Werte, da das akute Geschehen schon einen Monat zurück liegt. Bei der Inkubation ist der Aktivitätsverlust wie bei den Normalseren.

Tabelle 11

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung
im Serum von Patienten mit Lungeninfarkten oder Lungenembolien

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Zeitpunkt
1	Lungenembolie	28,5	18,5	65	11,0	1. Tag
2	Lungenembolie	9,6	5,7	58	-	1. Monat
3	Lungenembolie	7,0	5,0	71	0,2	1. Monat
4	Lungenembolie	5,6	4,0	72	-	1. Monat
5	Lungeninfarkt	7,2	4,2	58	-	17. Tag



Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung im Serum während des Verlaufes einer Perniciosa.

8. Es wurden 16 Seren von Patienten mit Blutkrankheiten untersucht (siehe Tabelle 12). Bei 4 Blutungsanämien erhält man nach thermaler Inaktivierung einen Abfall der Serum-LDH auf 62% ± 7. Die Serumaktivität ist nicht erhöht. Nr. 5 ist die auf ABBILDUNG 5 dargestellte Perniciosa vor Einsetzen der Therapie. Diese Perniciosa entwickelte sich auf Grund einer vor sechs Jahren durchgeführten Magenentfernung. Der 66-jährige Patient hatte nach der Aufnahme den sehr hohen Serum-LDH-Wert von 24 BE/ml, einen Hbwert von 9,72 g%, 2,65 Mill. Erythrozyten und 9‰ Reticulozyten. In den ersten 10 Tagen kommt es unter Folsan und Enzynormgaben zu einem enormen Abfall der Serum-LDH. Das Blutbild ändert sich nicht. Dann gab man 500 γ Cytobion täglich. In den folgenden 22 Tagen kam es zu einem geringen Anstieg der Erythrozyten auf 3,04 Mill. bei einem Hb von 12,5 g%, mit einer Reticulozytenkrise von 35‰ am 9. Tag. Die Serum-LDH kehrt zur Norm zurück, obwohl das Blutbild noch pathologisch ist. Die Serum-LDH zeigt nicht die erwartete Temperaturempfindlichkeit wie bei den Anämien, sondern die der Herzmuskel-LDH. Auch die Anämien 6 - 8 zeigen eine wesentlich höhere LDH-stabilität bei 60° C. Beim Morbus Hodgkin (Tabelle 12) zeigen sich bezüglich der Thermostabilität große Differenzen. Vielleicht bildet jeder pathologische Fehldifferenzierungsprozeß spezifische Laktatdehydrogenasen. Der Patient Nr. 10 weist einen sehr hohen Serum-LDH-Spiegel auf, was den Verdacht auf Leberbeteiligung erweckt. Durch Bildung von Lymphogranulomherden kommt es zur Nekrose von Leberzellen, wobei Leberzell-LDH frei wird. Die Thermolabilität ist dieselbe wie bei der chronischen Hepatitis. Ein Patient mit einer chronischen Myelose hat 196.000 Leukozyten pro ml Blut. Durch vermehrten Leukozytenzerfall steigt die Serum-LDH auf 17 BE/ml.

Tabelle 12

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung bei verschiedenen Blutkrankheiten

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Erythrozyten Mill/ml	Leukozyten Taus./ml
1	Blutungsanämie	6,2	4,0	64	1,0	3,4	-
2	Blutungsanämie	4,8	3,2	66	-	1,2	-
3	Blutungsanämie	5,2	3,2	61	-	2,6	-
4	Blutungsanämie	5,0	3,0	60	1,0	-	-
5	Perniciosa	24,0	21,0	87	-	2,65	-
6	sec. Anämie	6,7	5,0	75	2,0	-	-
7	Fe-Mangel A.	3,4	2,8	79	0,6	4,4	-

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Erythro-zyten Mill/ml	Leuko-zyten Taus./ml
8	Fe-Mangel A.	4,3	3,3	77	-	3,3	-
9	Hodgkin	6,1	3,2	54	-	-	1,2
10	Hodgkin	50,0	28,0	56	-	4,2	6,9
11	Hodgkin	4,0	3,0	75	-	-	10,0
12	Hodgkin	4,6	4,0	87	0,4	-	15,0
13	Osteomyeloskler.	5,5	2,7	49	1,0	-	-
14	chron. Myelose	17,0	11,5	68	1,0	3,4	196,0
15	Plasmozytom	3,3	2,7	81	0,2	-	-
16	Eosin.-Granulom	6,0	3,0	50	2,0	5,7	9,0

9. Bei 16 Seren von Patienten mit Malignomen (siehe Tabelle 13) wurde nach thermaler Inaktivierung ein Aktivitätsverlust auf 55% ± 12 festgestellt. Die Serum-LDH-Werte sind zum Teil sehr stark erhöht, besonders bei denjenigen Patienten, bei denen Lebermetastasen diagnostiziert wurden.

Tabelle 13

Bestimmung der LDH und ihrer thermalen Inaktivierung
im Serum von Patienten die an malignen Tumoren erkrankt waren

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Bilirubin mg%	Meta-stasen
1	Pankreaskopf-Carcinom	8,3	4,6	55	0,4	0,3	-
2	Mamma-Ca	3,6	2,0	55	0,6	-	-
3	Melanom	6,4	2,6	40	-	-	-
4	Bronchial-Ca	5,2	2,5	49	2,0	0,4	-
5	Bronchial-Ca	4,2	2,8	87	0,6	-	-
6	Ösophagus-Ca	4,5	3,7	85	2,0	-	-
7	Collum-Ca	20,0	9,5	47	1,5	6,6	Lebermet.
8	Mamma-Ca	15,0	8,5	53	0,8	3,2	Lebermet.
9	Magen-Ca	9,0	4,5	50	0,4	-	Lebermet.
10	Magen-Ca	8,0	3,7	46	-	11,4	Lebermet.

Nr.	Diagnose	LDH 20°C BE/ml	LDH 60°C BE/ml	Abfall %	SGOT BE/ml	Bilirubin mg%	Meta-stasen
11	Pankreas-Ca	14,8	7,7	51	5,0	3,9	Lebermet.
12	Bronchial-Ca	14,3	8,6	60	2,4	3,0	Lebermet.
13	Prostata-Ca	13,8	7,6	55	1,0	1,2	Lebermet.
14	Gallenbl.-Ca	3,3	2,0	60	2,0	9,9	Lebermet.
15	Gallengang-Ca	6,0	2,9	49	4,0	14,5	Lebermet.
16	Pankreas-Ca	5,5	2,7	50	3,0	17,7	Lebermet.

IV. DISKUSSION

A. ZUR METHODIK

Bis jetzt gibt es folgende Möglichkeiten zur Trennung der verschiedenen LDH-Fraktionen im normalen und pathologischen Serum.

Mit der HOCHSPANNUNGSELEKTROPHORESE AUF MEMBRANFOLIEN trennten WIELAND und PFLEIDERER[25, 26, 27] verschiedene LDH-Fraktionen im Serum. WROBLEWSKI, ROSS und GREGORY[31] kennzeichneten mit der Elektrophorese diese LDH-Fraktionen als Iso-enzyme mit den Symbolen LD_{1-5}. Im Herzmuskel fanden sich nur die schnell anodisch wandernden Isoenzyme LD_4 und LDH_5 unter Bevorzugung von LD_5. Während die Aktivität von Leber und Skelettmuskel weitgehend in der langsamen wandernden Fraktion LD_1 lokalisiert waren. Entsprechend nahm im Serum des Herzinfarktpatienten die LD_5, beim Hepatitispatienten die LD_1 zu.

Mit der CHROMATOGRAPHIE AUF DIÄTHYLAMINOÄTHYL-CELLULOSE von HESS und WALTER[11] läßt sich eine einwandfreie Trennung in 3 - 6 Fraktionen erreichen, die den elektrophoretischen (siehe vorn) entsprechen. Die stärker haftende Herzmuskel-LDH entspricht der stark anodisch wandernden LD_5; die Leber-LDH haftet kaum und ist identisch mit der langsam wandernden LD_1. Eindeutig unterscheidet sich die LDH-Bande aus den Erythrozyten von der Herzbande und deckt sich mit der Hauptbande im Normalserum. Beim Herzinfarkt überwiegt die Bande der Herzmuskel-LDH und die Erythrozytenbande verschwindet ihrer geringen Menge wegen fast völlig. Bei der akuten Hepatitis zeigen sich die Bande der Leber-LDH und eine kleine Bande der Erythrozyten-LDH. Verstärkt ist die Erythrozytenbande bei der Perniciosa. Dies hängt mit dem pathologischen Zellzerfall zusammen.

WIEME (zitiert nach ZUPPINGER, RICHTERICH und ROSSI[34]) kombinierte die Auftrennung durch AGARGELELEKTROPHORESE mit einer histochemischen Anfärbung in situ und photometrischer Auswertung des Enzyms. Physiologischerweise findet er 5 Fraktionen: a_1, a_2, b_1, c_1, c_2. Bei der Hepatitis steigt das c-Enzym auf sehr hohe Werte an, auch bei der Lebercirrhose und dem Obstruktionsikterus. Die a_1-Fraktion war beim Herzinfarkt vermehrt nachweisbar.

Es gibt noch weitere Trennungsmethoden, wie etwa durch verschiedene Affinität (KAPLAN, CIOTTI, HAMOLSKY und BIEBER [16]) zu den Co-Enzymen, durch Hemmung durch Enzyminhibitoren (WIELAND und PFLEIDERER [25, 26, 27]) und durch organspezifische LDH-Antiseren [20, 4].

Bedeutsam für die Routinediagnostik sind die Untersuchungen und Ergebnisse von WROBLEWSKI und GREGORY[32] und von WÜST, SCHÖN und BERG[33]. WROBLEWSKI und GREGORY stellten aus menschlichem Leber- und Herzmuskelgewebe gereinigte LDH_1 und LDH_5 her. Diese gereinigte LDH wurde mit DPNH versetzt, bei + 4° C über Nacht aufbewahrt und dann 30 Min. in ein Wasserbad gestellt, das verschiedene Temperaturen zwischen 40 - 75° C aufwies. Anschließend wurde das Material auf den verbliebenen LDH-Gehalt untersucht. Für die LDH_1 (Leber) ergibt sich bei 53° C ein prozentualer Abfall auf 32 - 77% der Gesamtaktivität, für die LDH_5 (Herzmuskel) bei 65° C auf 45 - 60%. Ebenso kam es zu einem Aktivitätsverlust für die Isoenzyme LDH_{2-4} bei 53° C. Nach WROBLEWSKI und GREGORY kann man so schätzungsweise die LDH_1 von der LDH_5 und LDH_{2-4} einfach und schnell differenzieren.

WÜST, SCHÖN und BERG untersuchten ebenfalls die verschiedenen Laktatdehydrogenasen auf ihre THERMOSTABILITÄT hin. Sie inkubierten bei 56° C, 60° C und 65° C über 30 Min. Die Enzymaktivität im nicht inkubierten Serum wird als 100% angesetzt. Bei 60° C bleibt die Aktivität der Serum-LDH beim Herzinfarkt zu 91% (82 - 92%), bei Tumoren zu 50% (41 - 77%), bei Leberkrankheiten zu 42% (8 - 59%) und im Normalserum zu 48% (43 - 65%) erhalten.

B. DISKUSSION DER KLINISCHEN ERGEBNISSE

Bei Gesunden stammt die LDH im Serum wahrscheinlich aus den Erythrozyten (HESS und WALTER[10]). Täglich zerfallen bei physiologischen Bedingungen 200 - 500 Mill. roter Blutkörperchen. Aus ihnen wird LDH frei. Bezüglich ihrer Temperaturempfindlichkeit steht diese LDH des Normalserums zwischen der LDH des Herzmuskels und der LDH aus Leberzellen. Die sich bei HESS und WALTER[11] als Erythrozytenbande manifestierende LDH des Normalserums (Tabelle 5) zeigt bei Inkubation von 60° C über 20 Min. einen Aktivitätsabfall auf 62% ± 7. Bei WÜST, SCHÖN und BERG bleibt die Aktivität nur zu 48% erhalten, mit einer Schwankungsbreite von 43 - 65%. Das eigene Ergebnis liegt also an der oberen Grenze. WÜST und Mitarbeiter inkubieren jedoch 10 Min. länger, was die Ursache für den großeren Aktivitatsverlust ist.

Beim Herzinfarkt steht die Aktivitätssteigerung der Serum-LDH und der GO-Transaminase in einem linearen Verhältnis zur Größe der Herzmuskelnekrose (HORN und AMELUNG[13]). Die Konzentration der LDH ist im gesunden Herzmuskel 2000 mal größer als im Serum. Durch Zerstörung der Herzmuskelzellen wird die LDH freigesetzt und gelangt in das Blut. Bei Patienten mit Herzinfarkten kommt es zu einem Anstieg der Serum-LDH und der Serum-GOT um das 2 - 20fache der Norm. Das Maximum der Werte wird bei der Serum-GOT bis zum 2. Tag, bei der Serum-LDH bis zum 3. - 4. Tag erreicht. Die SGOT normalisiert sich bereits nach 3 - 4 Tagen, die SLDH erst nach 8 - 10 Tagen. Die GP-Transaminase ist unverändert. Diese Enzymveränderungen treten beim Herzinfarkt nach 6 - 12 Stunden auf, während die EKG-Manifestationen dem Infarktereignis um einen Tag nachhinken. Enzymdiagnostik ist der elektrocardiographischen im Frühstadium überlegen, besonders wenn es sich um kleine Infarkte oder Infarkte bei Blockbildern oder Re-Infarkten handelt, die elektrocardiographisch schwer faßbar sind. Mit Hilfe der Enzymaktivitäten lassen sich auch Rückschlüsse auf die Infarktgröße ziehen (HAUSS und YAMANAKA [6]). Beim Herzinfarkt (Tabelle 6) ergibt sich nach thermaler Inaktivierung nur ein Abfall der LDH-Aktivität im Serum auf 86% ± 8,3. Die LDH ist demnach sehr thermostabil. Auch WÜST, SCHÖN und BERG verzeichnen beim Herzinfarkt eine Aktivitätserhaltung von 91% (82 - 92), bei WROBLEWSKI und GREGORY jedoch wird die Herzmuskel-LDH nach thermaler Inaktivierung auf 45 - 60% gesenkt. Dieser thermostabilen LDH entspricht bei den elektrophoretischen Versuchen die schnell anodisch wandernde LD_5 und die stark haftende a_1-Fraktion (siehe vorn). Die Seren der Patienten (Tabelle 6), die zwischen dem 10. und 45. Tag nach dem Infarkt untersucht wurden, zeigen trotz Erreichen nahezu normaler Serum-LDH-Werte noch eine LDH-Stabilität von 82% ± 8,5. ZUPPINGER und Mitarbeiter[34] berichten, daß die a_1-Fraktion (Herzmuskel-LDH) auch noch vermehrt ist, während die Gesamtserum-LDH-Werte bereits normalisiert sind. Wahrscheinlich fließt solange Herzmuskel-LDH ab, bis die Infarktnekrose organisiert ist. Wir können also einen Herzinfarkt auch dann noch mit Hilfe der Enzyme nachweisen, wenn der Enzymspiegel schon normalisiert ist.

Da es bei der akuten Hepatitis epidemica sowohl zu kleinen Mikronekrosen als auch zur Permeabilitätsstörung der Zellen kommt, steigt der Spiegel verschiedener Enzyme im Blut. Die Aktivität der GO- und GP-Transaminasen erhöht sich stark, während die LDH-Werte nicht so stark ansteigen (HORN und AMELUNG[14]). Die Normalisierung tritt bei der LDH in der 4. Woche, bei den Transaminasen in der 5. Woche auf. Bleibt die Fermenterhöhung länger bestehen, ist das ein prognostisch ungünstiges Zeichen, da die Hyperenzymien proportional der Schwere des Zellschadens sind (STICH [22]). Bei der Hepatitis

epidemica zeigt die Serum-LDH bei der Inkubation eine große Thermolabilität (Tabelle 8). Bis zur 4. Woche wird sie nach Vorinkubation bei 60° C bis auf einen Rest von 34% ± 9,1 inaktiviert. Bei WÜST, SCHÖN und BERG ist die Leber-LDH so temperaturempfindlich, daß sie bei Inkubation bei 60° C über 30 Min. maximal bis auf 8% zerstört wird. Sie ist identisch mit der schwach anodisch wandernden LDH, der LD_1-Bande und der c-Fraktion. Bei WROBLEWSKI und GREGORY fällt die LDH-Aktivität nach Temperatureinwirkung auf 32 - 77 % ab. Er inkubiert auch nur 20 Min., allerdings bei niederer Temperatur.

Bei der chronischen Hepatitis kommt es zu wesentlich geringeren Enzymanstiegen, die auch oft fehlen können (STICH[22]). Die Leberzellnekrosen spielen eine untergeordnete Rolle, da sich der Prozeß vornehmlich am Mesenchym, am Gefäßbindegewebsapparat abspielt. Die Serum-LDH zeigt bei der chronischen Hepatitis und anderen Lebererkrankungen (Tabelle 9) bei Temperatureinwirkung nicht diese starke Inaktivierung. Der Mittelwert liegt bei 50% ± 4,3. Es ist also nicht die typische Leber-LDH wie bei der akuten Hepatitis epidemica vermehrt. ZUPPINGER und Mitarbeiter[34] deutet die von ihm gefundene a_2-Fraktion bei chronischen Leberprozessen als aus dem Mesenchym stammend. Es ist denkbar, daß die Kupferschen Sternzellen oder die Gallengangsepithelien eine von dem Leberparenchym verschiedene LDH bilden.

Beim Lungeninfarkt soll die SGPT charakteristischerweise zwischen der SLDH und der SGOT stehen. Mit Hilfe dieser beiden Enzymspektren kann man den Herzinfarkt (LDH > GOT > GPT) von der Lungenembolie (GOT > GPT > LDH) unterscheiden, was aus den rein klinischen Zeichen manchmal schwierig sein kann. Die Quelle der Serum-LDH ist beim Lungeninfarkt eine andere als beim Herzinfarkt. Die Serum-LDH-Erhöhung kann durch den vermehrten Erythrozytenzerfall bedingt sein. Dafür würde der Temperaturtest mit einem Aktivitätsabfall auf 65% sprechen (siehe Tabelle 11). Es kann auch ein Mechanismus sein, der über eine akute Leberstauung zu einem Austritt einer Leber-LDH führt. Amerikanische Forscher fanden Unterschiede im LDH-Gehalt der verschiedenen Lungenzellen, besonders die Bronchialepithelien- und knorpel sollen reich an LDH sein (TSIRIMBAS und KRIKELLIS und STICH[23]).

Bei den Blutkrankheiten wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse gewonnen. Bei hämolytischen Anämien und Perniciosa steigt durch den pathologischen vermehrten Erythrozytenzerfall die Serum-LDH um das 2,7fache der Norm an (MERTEN und ESS[18]). BOCK und Mitarbeiter[2] zeigten, daß in den für die Periciosa typischen Megalozyten die Fermente um das 2 - 3fache gegenüber den Normozyten erhöht sind. Die LDH bei der Perniciosa zeigt nicht

dieselbe thermale Inaktivierung wie die LDH aus den Normozyten (Tabelle 12). Bei den Leukämien werden zum Teil hohe, zum Teil niedere Serum-LDH-Werte gefunden (BRUNS und NEUHAUS[3]). HSIEH und BLUMENTHAL[15] stellten bei der akuten Myelose einen sehr hohen Wert, bei der chronischen myeloischen einen mäßig hohen und bei der lymphatischen Leukämie keinen erhöhten Wert fest. Aber auch das seien keine obligaten Erhöhungen. Eine biochemische Diagnose durch Fermentuntersuchung, wie das für andere Krankheiten mit spezifischen Fermenten mit einer erhöhten Treffsicherheit der Fall ist, ist bei Leukämien mit der LDH-Untersuchung nicht möglich. ZUPPINGER, RICHTERICH und ROSSI[34] haben bei Leukämien hauptsächlich a_2, aber auch a_2 und b-Erhöhungen festgestellt.

Bei Malignomen geht der Stoffwechsel fast ausschließlich mittels anaerober Glykolyse vor sich. Jede Hypoxie von Körperzellen führt zum Austritt von LDH. Entweder macht eine Permeabilitätsstörung der Tumorzellen den Austritt der LDH möglich oder diese bilden vermehrt LDH (LOLL und HILSCHER[17]). WARBURG und Mitarbeiter[24] stellten schon 1926 eindeutig fest, daß in den Venen, die das Blut von einem Tumorgewebe abführen, erhöhte LDH-Werte zu finden sind. Durch Implantation von Ehrlich-Ca in Mäuse, zeigten WROBLEWSKI und RILEY[30] die Korrelation zwischen Tumorwachstum und der LDH-Erhöhung im Serum. Trotzdem ist die LDH bei Tumoren nicht generell erhöht (ZUPPINGER und Mitarbeiter[34]). Aus Tabelle 13 ist dies auch ersichtlich. Auffällig ist, daß bei einem Carcinom mit Lebermetastasen die Serum-LDH oft sehr hoch ist. Diese "Tumoren-LDH" wird bei 60° C bis auf 55 % ± 12 inaktiviert. Dies ist derselbe Aktivitätsverlust wie der der LDH bei chronischen Lebererkrankungen. Auch WÜST und Mitarbeiter[33] konnten mit Hilfe der thermalen Inaktivierung nicht eindeutig zwischen Tumor- und Leber-LDH differenzieren.

Abschließend kann man sagen, daß eine Differentialdiagnose mit thermaler Inaktivierung bei Hepatitis und Herzinfarkt, d.h. der Leber- und Herz-LDH gut möglich ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorliegenden Arbeit wurde die Serum-LDH bei verschiedenen Krankheiten auf ihre Thermostabilität untersucht, in dem die Serum-LDH-Aktivität nach Vorinkubation des Serums bei 20° C und 60° C bestimmt wurde. Die Aktivität der Serum-LDH bei 20° C wurde gleich 100% gesetzt.

2. Nach Vorinkubation bei 60° C fiel die Aktivität bei 31 Seren von gesunden Personen auf 62% ± 7, bei 22 Seren von Herzinfarkten auf 83% ± 8,5 und bei 13 Seren von Patienten mit Hepatitis epidemica auf 34% ± 9,1 ab.

3. Die Serum-LDH bei Tumoren und anderen Lebererkrankungen zeigt nach Vorinkubation einen Aktivitätsabfall auf 55% ± 12, bzw. 50% ± 4,3. Diese Ergebnisse differieren wenig vom Normbereich, sodaß sie keine Aussagekraft haben.

4. Bei den Blutkrankheiten waren die Ergebnisse völlig uneinheitlich.

5. Die Bestimmung der thermalen Inaktivierung der Serum-LDH stellt eine einfache Routinemethode dar, die eine Differenzierung der LDH-Isoenzyme aus Leber und Herzmuskel zuläßt, sodaß eine Zuordnung einer erhöhten Serum-LDH zu Leber oder Herz als Ursprungsort möglich ist.

VI. LITERATURANGABE

1	BAIER, H. und MÜHLER, E.	Klin. Wo 37 (1959) 598 Serumenzymaktivitätsveränderung bei vegetativer Umschaltung.
2	BOCK, H.D., WALLER, H.D. LÖHR, G., KARGES, O.	Klin. Wo 36 (1958) 151 Besonderheiten im Fermentgehalt von Megalozyten.
3	BRUNS, T. und NEUHAUS, J.	Biochem. Z. 326 (1955) 242 Die Aktivität einiger Serum- und Leberenzyme beim experimentellen Tetrachlorkohlenstoffschaden der Maus.
4	DAOUST, R. und CANTERO, A.	Cancer Res. 19 (1959) 757 The numerical proportions of cell types in rat liver during carcinogenesis by 4-dimethylaminobenzene.
5	DE RITIS, F.M., COLTORTI, M. and GIUSTI, S.	Science 124 (1956) 32 Serum and livertransaminaseactivities in Experimental Virus Hepatitis in Mice.
6	HAUSS, H.W. und YAMANAKA, T.	Z. Klin. Med. 134 (1938) 604 Über einige Blutveränderungen bei Nekrosen im Herzmuskel und quergestreiften Muskel.
7	HAUSS, H.W. und LEPPERMANN, H.J.	Klin. Wo 71 (1957) Über die Änderung von Fermentaktivitäten in der Leber als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus.

8	HAUSS, H.W. und LEPPELMANN, H.J.	Klin. Wschr. 65 (1957) Über die Änderung von Fermentaktivitäten in der Leber als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus.
9	HESS, B.	Klin. Wschr. 36 (1958) 985 Untersuchungen über die Heterogenität der Serumfermente und ihrer Verwendung als organspezifische Indikatoren cellulärer Funktionen.
10	HESS, B. und WALTER, S.I.	Klin. Wschr. 38 (1960) 1080
11	HESS, B. und WALTER, S.I.	Klin. Wschr. 39 (1961) 213 Absorption-Methode zur Differenzierung der Laktatdehytrogenase sowie anderer löslicher Fermente und Proteine im Serum und Gewebe.
12	HOFF, E. zitiert nach BAIER, H. und MÜHLER, E.	Klin. Wschr. 37 (1959) 598
13	HORN, H.D. und AMELUNG, D.	Dtsch. Med. Wschr. 81 (1956) 1701 Fermentaktivitätsbestimmung im Serum beim Herzinfarkt.
14	HORN, H.D. und AMELUNG, D.	Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) 619 Die Bedeutung von Tranaminasen und MDH-Bestimmungen im Serum bei Leberkranken.
15	HSIEH, K.M. und BLUMENTHAL, H.T.	Proc. Soc. exp. Biol. n.y. 91 (1956) 626 Serum-Lactic-Dehydrogenase Levels in Various Disease States.
16	KAPLAN, N.O., CIOTTI, M.M., HAMOLSKY, M. und BIEBER, R.E.	Science 131 (1960) 392 Molekular heterogeneity and evolution of enzymes.
17	LOLL, H. und HILSCHER, A.	Ärztl. Forschg. 12 (1958) 1/304 Die Bedeutung der Serum-Enzym- und Substrat-Bestimmungen bei Lebererkrankungen.

18	MERTEN, R. und ESS, H.	Ärztl. Forschg. 12 (1958) 1/517 Erythrozytenenzyme. Das Verhalten glykolytischer Fermente in Erythrozyten bei Anämien.
19	PFLEIDERER, G. und JECKEL, D.	Biochem. Z. 329 (1957) 370 Individuelle MDHs bei verschiedenen Säugetieren.
20	PLAGEMANN, P.G., GREGORY, K.F. und WROBLEWSKI	J. biol. Chem. 235 (1960) 2282 The elektrophoretically distinct forms of mammilian lactic - dehydrogenase.
21	SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.V. und WILDHIRT, E.	Klin. Wschr. 36 (1958) 227 Aktivitätsbestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der menschlichen Leber bei der akuten Hepatitis und ihren Ausheilungszuständen.
22	STICH, W.	Internist 3 (1962) 15 Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten.
23	TSIRIMBAS, A., KRIKELLIS und STICH, W.	Klin. Wschr. 17 (1962) 878 Über die Heterogenität der Serum-LDH bei menschlichen Leukämien.
24	WARBURG, O., WIND, F. und NEGELEIN, E.	Klin. Wschr. 5 (1926) 829 Über den Stoffwechsel von Tumoren im Körper.
25	WIELAND, Th. und PFLEIDERER, G.	Angewandte Chem. 67 (1955) 257 Analytische und mikropräparative Trägerelektrophorese mit höheren Spannungen.
26	WIELAND, Th. und PFLEIDERER, G.	Biochem. Z. 329 (1957) 112 Nachweis der Heterogenität der MDHs verschiedenen Ursprungs durch die Trägerelektrophorese.
27	WIELAND, Th. und PFLEIDERER, G.	Angewandte Chem 69 (1957) 199 Neuere Anwendungen der Hochspannungselektrophorese.

28	WROBLEWSKI, F. und LA DUE, J.S.	Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 90 (1955) 210 Lactic-Dehydrogenase Activity in Blood.
29	WROBLEWSKI, F. und LA DUE, J.S.	Science 123 (1956) 1122 Serum Lactic Dehydrogenase Activity in acute transmural Myocardial Infarktion.
30	WROBLEWSKI, F. und RELEY, V.	Science 132 (1960) 151 Serial lactic dehydrogenase activity in plasma of mice with growing or regressing tumors.
31	WROBLEWSKI, F., ROSS, C. und GREGORY, K.F.	New. Engl. J. Med. 263 (1960) 531 Isoenzymes and myocardial infarktion.
32	WROBLEWSKI, F. und GREGORY, K.F.	Ann. N.Y. Acad. Sci. 912 (1961) 94 Lactic Dehydrogenase Isoenzymes and their Distribution in normal Tissue and Plasma and in Disease States.
33	WÜST, H., SCHÖN, H. und BERG, G.	Klin. Wschr. 22 (1962) 1169 Isoenzyme der LDH und ihre thermische Inaktivierung in der Diagnose innerer Krankheiten.
34	ZUPPINGER, K., RICHTERICH, R. und ROSSI, E.	Schweiz. Med. Wo. 6 (1962) 169 Die diagnostische Bedeutung der Heterogenität der Serum-Laktat-dehydrogenasen.

Herrn Dozent Dr. D. Klaus möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für seine Hilfe und Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Ich wurde am 24. 6. 1938 als drittes Kind des Dipl.-Ing. Rudolf Röhm und seiner Ehefrau Luise, geb. Treiber in Essen/Ruhr geboren. Als mein Vater 1943 in Stalingrad fiel, zog meine Mutter mit uns vier Kindern nach Kirchheim/Teck. Hier trat ich 1944 in die Grundschule ein und wechselte nach vier Jahren in das Gymnasium über. Nach der mittleren Reife besuchte ich ein Jahr lang die Kirchheimer Haushaltungsschule. Darauf trat ich erneut in das Gymnasium ein, wo ich 1958 das Abitur ablegte. In dem selben Frühjahr begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium. Dort bestand ich nach dem zweiten Semester das Vorphysikum und nach dem fünften Semester das Physikum. Die folgenden beiden Semester studierte ich in Wien und Frankfurt. In den Semesterferien famulierte ich je vier Wochen auf der Chirurgie, der Inneren Medizin, der Geburtshilfe und im Labor. Zurückgekehrt nach Tübingen habe ich im 8. Semester mit der Doktorarbeit begonnen, deren experimenteller Teil im 9. Semester beendet wurde. Zwischen dem 9. und 10. Semester nahm ich an einer drei monatigen Famulatur in Kanada teil, wo man als "Intern" eingesetzt war. Nach dem 11. Semester legte ich in Tübingen das Medizinische Staatsexamen ab. Seit dem 1.2.1964 arbeite ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Kirchheim/Teck.